Münster i/W. 1934. No 241

Med Dis

Aus der Dermatologischen Klinik
der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.
Direktor: Professor Dr. Schreus.

Ueber das Verhalten der Leukozyten und die Regulation des Blutzuckers unter Röntgenstrahlen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines doctor medicinae
durch die medizinische Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster
in Gemeinschaft mit der Medizinischen Akademie
in Düsseldorf

vorgelegt von

Helmut Stuckert
aus Trier.

1 - 9 - 3 - 3

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei Robert Kleinert, Quakenbrück.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Akademie in Düsseldorf und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster.

gez.: Manteufel
Rektor der Medizinischen Akademie in Düsseldorf.

gez.: Szily
Dekan der Medizinischen Fakultät Münster

gez.: Schreus
1. Berichterstatter.

gez.: Stühmer
2. Berichterstatter.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Ueber das Verhalten der Leukozyten und die Regulation des Blutzuckers unter Röntgenstrahlen.

Im Jahre 1904 wurde von Bourchard, Curie und Balthasart zum ersten Male an Mäusen festgestellt, daß sich bei ihnen nach ausgiebiger Radiumemanationsbehandlung eine ausgesprochene Leukopenie einstellte. Diese Feststellungen wurden durch Versuche von Heineke, Helber und Linser, Milchner und Wolff, Krause und Ziegler für Röntgen- und Radiumstrahlen bestätigt und auf eine primäre Beeinflussung der Blutbildungsstätten durch die entsprechenden Strahlen zurückgeführt. Bürger erreichte beim Kaninchen, dem er 5mal nacheinander eine größere Röntgendosis gegeben hatte, ein nahezu völliges Verschwinden aller weißen Blutkörperchen. Keller konnte Gleiches nach einmaliger Bestrahlung des Abdomens beim Meerschweinchen erzielen. Eine extreme Leukopenie nach Applikation von Röntgenstrahlen ist nach Regaut und Lacassague zu erhalten, wenn man jeden dritten Tag eine Bestrahlung erfolgen läßt. An dem Leukozytensturz sind in erster Linie die Lymphozyten beteiligt, besonders wenn es sich um hohe Dosen handelt. Benjamin, von Reuss, Sluka und Schwarz fanden schon 1906, daß nach kleineren Strahlendosen der Leukopenie eine vorübergehende Leukozytose vorausgeht. Diese Autoren führten ihre Versuche an Kaninchen aus, und glaubten für die initiale Leukozytose die Bildung von Cholin im Blut verantwortlich machen zu müssen. Jedoch hat der Nachweis von Cholin im Blut einer genaueren Kritik nicht standgehalten und wurde später auch von den eigenen Autoren verlassen. Der Leukozytose, welche nach ihren Versuchen nach ca. 2 Stunden nach Einsetzung der Strahlenwirkung beginnt, folgt dann oft schon nach einigen Stunden, seltener nach 1—2 Tagen ein Leukozytenabfall, der sich über Tage erhalten kann. Dieser von den Autoren als Leukozytenstoß bezeichnete initiale Anstieg im bestrahlten Blut wurde von

neueren Forschern in exakten und ausgedehnten Untersuchungen vermißt. Wagner z. B. fand, daß während und kurz nach der Bestrahlung eine ausgesprochene Leukopenie auftrat, auf die eine schwache Reaktion im Sinne eines Anstieges, bei ihnen jedoch nicht über den Anfangswert hinaus erfolgte. Von diesen Forschern wurden hohe Dosen verwandt. Heim fand im unmittelbaren Anschluß an Ovarialdosen nach 2½ Stunden einen Abfall der gesamten Leukozyten, dem nach 24—48 Stunden eine Steigerung über die Norm folgte. Wenn man die in allen Tierversuchen gemachten Beobachtungen zusammenfaßt, soweit sie die Leukozyten betreffen, so kann man die Feststellung machen, daß ganz unabhängig von der Art der Bestrahlung eine mit der Dosis wachsende Leukopenie sich früher oder später einstellt, deren Intensität und zeitliche Dauer je nach der Dosis verschieden groß ist, sich sogar über Wochen erstrecken kann und bei letalen Dosen in wenigen Tagen völlige Aleukozytose herbeiführen kann. Aubertin und Beaujard, später auch Holzknecht, hatten diese Tierversuche auch für den Menschen für gültig erklärt. Zweck eines Teiles dieser Arbeit ist es nun, die Wirkung der Strahlen auf die Leukozytenzahl festzustellen, und zwar hauptsächlich kurz nach der Bestrahlung und in allernächster Zeit nach ihr. Als Hauptversuchstier wurde in allen Fällen das Kaninchen verwandt, das den ganzen Tag über während der Versuchsreihe nüchtern blieb. Zunächst sei mit einigen Worten das normale Blutbild, speziell die Leukozytenzahl gestreift. Die absoluten Werte werden in der Literatur verschieden angegeben. Sie betragen zwischen 5 000 bis 16 000 pro cmm. Es bleibt jedoch der einmal bei einem Kaninchen gefundene Nüchternwert verhältnismäßig konstant. Die Grundlage für exaktes Arbeiten ist jedoch die, daß das entsprechende Versuchstier möglichst im gleichen Milieu bleibt und keinesfalls gejagt wird. Nun kann es aber auch möglich sein, daß die Blutentnahme aus dem Kaninchenohr nicht immer ganz einwandfrei ist. Es können in den Ohrgefäßen Stasen und Thrombosen auftreten; man kann einmal eine Arterie, einmal eine Vene erwischen, es nehmen entzündliche Prozesse ihren Anfang, es treten häufig, geradezu in der kritischen Zeit Oedeme an den Ohren auf. Häufig wird auch, wahrscheinlich durch sympathische Reizung, der Blutstrom zu den Ohren fast völlig verschlossen, um dann nachher desto kräftiger zu fließen. Es ist also Bedingung, immer eine gleiche Gefäßart, entweder immer eine Arterie, oder immer eine Vene zu benutzen. Bei fast allen folgenden Versuchen wurde in den kritischen Zeitpunkten das noch nicht verletzte Ohr benutzt, und vorher ein Teil des vorquillenden Blutes

zur Blutzuckerbestimmung verwandt. Erst die späteren Tropfen wurden mit der Zählpipette aufgesaugt. Bei einem Teil der Versuche wurde, um obige Fehlerquellen teilweise zu umgehen, die stündliche Blutentnahme eingeschränkt, um nur den initialen Leukozytenwert und die Werte zur fraglichen Zeit festzustellen. Bestrahlt wurden die Tiere in einem kleinen Holzkästchen, was mit einem Stück Papier überdeckt war, so daß alle Tiere eine Ganzbestrahlung erhielten. Die Leukozytenzahl in cmm wurde mittels der Thoma-Zeißschen Zählkammer festgestellt. Das Anritzen der Gefäße wurde auf der Ohraußenseite, der vorher die Haare entfernt wurden, nach Alkoholdesinfektion mit einem feinen Skalpell ausgeführt.

Versuch Nr. 3.

Weißes Kaninchen.

am 8. 4. 32			
9½ h.	14 800	Leukozyten	
9½ h.		Bestrahlung mit 1 H.E.D. Filter: 0,5 mm Kupfer. 1 mm Alum.	
10½ h.	10 800	Leukozyten	
11½ h.	7 600	„	
12½ h.	5 600	„	
13.10 h.	9 800	„	
13½ h.	12 000	„	
17 h.	11 400	„	
17½ h.	13 400	„	
am 9. 4. 32			
10 h.	4 200	„	
am 12. 4. 32			nicht nüchtern!
18 h.	4 600	„	
am 13. 4. 32			
17 h.	12 000	„	

Aus dieser Zahlenrubrik ist deutlich zu erkennen, daß schon eine Stunde nach dem Einsetzen der Bestrahlung ein Abfall der Leukozytenwerte beginnt, der nach 3 Stunden mit 5 600 seinen Tiefpunkt erreicht hat, um dann anzusteigen; jedoch nicht über den Anfangswert. Die von früheren Forschern beschriebene initiale Leukozytose trat also nicht ein.

Versuch Nr. 5.

Weißes Kaninchen.

am 20. 4. 32		
10 h	16 000	Leukocyten
10 h		Bestrahlung mit 1 H.E.D. Filter: 0,5 mm Kupfer. 1 mm Alum.
11½ h	12 400	Leukocyten
12.20 h	3 800	„
13.20 h	3 000	„
17 h	11 000	„
18 h	13 200	„
am 21. 4. 32		
16 h	7 000	„

Auch hier setzt schon 1½ Stunden nach Einsetzen der Bestrahlung der Leukocytenabfall ein, der anscheinend nach 3½ Stunden mit 3 000 Leukocyten seinen Tiefpunkt erreicht hat. Der spätere Leukocytenanstieg übersteigt jedoch auch hier nicht den Initialwert.

Versuch Nr. 4.

Weißes Kaninchen.

am 12. 4. 32		
9 h	12 200	Leukocyten
9 h		Bestrahlung mit 1 H.E.D.
10¼ h	5 800	Leukocyten (Herzpunktion 15 ccm)
11.50 h	13 600	„
13 h	13 000	„
am 13. 4. 32		
12 h	7 400	„

Auch bei diesem Versuch setzt schon nach einer Stunde der Leukocytensturz ein, der nach 3 Stunden einem leichten Leukocytenanstieg weicht, der mit 1 400 den Anfangswert übersteigt. Die von den älteren Autoren beschriebene initiale Leukocytose trat also auch hier nicht ein.

Versuch Nr. 1.

Kaninchen mit schwarzen Ohren.

am 14. 3. 32			
16½ h	9 000	Leukocyten	
17 h		Bestrahlung mit ½ H.E.D.	
18 h	6 800	Leukocyten	
am 15. 3. 32			
10 h	8 400	„	(Nach Zählung im Ohr Herzpunktion 10 cm)
am 12. 4. 32			
10½ h	5 000	„	

Auch in diesem Falle trotz geringer Bestrahlungsdosis tritt schon nach 1 Stunde der Leukocytenabfall ein. Fast einen Monat später herrscht immer noch eine Verminderung des Leukocytenanfangswertes vor.

Versuch Nr. 2.

Weißes Kaninchen.

am 22. 3. 32			
17 h	11 400	Leukocyten	
17 h		Bestrahlung mit 1 H.E.D.	
18½ h	6 200	Leukocyten	
am 23. 3. 32			
10 h	9 600	„	(Nach Zählung Herzpunktion 10 cm)
am 2. 4. 32			
10 h	4 000	„	

Diskussion der Versuchsergebnisse.

Die von Benjamin, von Reuss, Sluka, Schwarz angegebene Leukocytose kurze Zeit nach der Bestrahlung, der erst später die immer wieder bestätigte Leukopenie von längerer Dauer folgt, ist bei diesen Versuchen abgesehen von der unwesentlichen Steigerung bei Versuch Nr. 4 in keinem Fall eingetreten. Die Leukocytose wurde erklärt als Reizung der Leukocytenbildungsstätten, die mit einer Ausschwemmung in die Blutbahn reagierten. Die spätere Leukopenie von längerer Dauer soll

in einer Schädigung bzw. Vernichtung eines Teiles der jugendlichen Leukocyten in den Bildungsstätten beruhen. Heim hat bei Bestrahlungsdosen unter ½ H.E.D. in einzelnen Fällen die initiale Leukocytose bekommen, nie aber mit größeren Dosen. Risse glaubt die auch bei ihm gefundene Senkung der Leukocyten kurz nach der Bestrahlung in einem Ueberwiegen von Vagustonus über Sympathicustonus erklären zu können. Bei diesem Ueberwiegen kommt es zu einer Vasodilatation im gesamten Eingeweidegebiet. Leber- und Lungenkapillaren sind prall mit Leukocyten gefüllt, an der Peripherie entsteht eine Verarmung. Bei vorliegenden Versuchen konnte also festgestellt werden, daß kurz nach der Bestrahlung eine nur wenige Stunden anhaltende Senkung der Leukocytenwerte eintritt. Bei der verhältnismäßig schnell eintretenden Reaktion ist nicht anzunehmen, daß die initiale Leukopenie auf einer absoluten Verminderung der Leukocytenzahl beruht, sondern, daß es sich nur um eine Aenderung der Leukocytenverteilung innerhalb des Gesamtorganismus handelt im Sinne des hämoklasischen Phänomens.

In Arbeiten von Müller wird gezeigt, daß zwischen Haut und autonomem Nervensystem ein besonders enger Zusammenhang besteht. Er fand z. B., daß durch intrakutane Injektion von Aolan innerhalb von 20 Minuten eine Verminderung der Leukocyten in der Peripherie um wenigstens 30 % stattfindet, die nach ca. 30 Minuten wieder ausgeglichen ist. Dieser Sturz wird ebenfalls erklärt durch eine über parasympathische Bahnen kommende Erweiterung der vom Splanchnikus beherrschten Gefäße. Bucky und Müller konnten dieses Phänomen auch mit Röntgenstrahlen auslösen. Sie erhielten nach Bestrahlung mit besonders weichen Strahlen einen Leukocytenabfall von über 33 % bei 11 von 12 Personen. Gabriel erreichte in zahlreichen Versuchen an Menschen nach Buckyscher Grenzstrahlung mit verschiedensten Spannungen ebenfalls einen unmittelbar an die Bestrahlung anschließenden Leukocytensturz. Aber auch nach harter Bestrahlung konnte er Gleiches nachweisen. Aehnliche Resultate zeigten Versuche am Kaninchen.

Selbst wenn man bei der Bestrahlung eine Schädigung der Produktionsstätten annimmt, so ist kaum zu erwarten, daß diese sich schon unmittelbar nach der Bestrahlung auswirkt, für welche Annahme ja die späteren normalen Leukocytenwerte sprechen. Die Aenderung der Verteilung der Leukocyten innerhalb der Blutbahn muß auf einer vorübergehenden Störung des nervösen Gleichgewichts beruhen, die sich ja auch in anderen bekannten Symptomen äußert (Cholesterinspiegel). Auf eine wirkliche Schädigung

des Leukocytenapparates ist dagegen die festgestellte spätere anhaltende Leukopenie zurückzuführen.

Erzeugt das Serum bestrahlter Kaninchen nach Injektion an anderen Kaninchen auch eine Aenderung der Leukocytenzahl?

Linser und Helber gebührt das Verdienst, zum ersten Mal an die Möglichkeit des Auftretens von Stoffen im Blut gedacht zu haben, die unter Einwirkung von Strahlen im Blute der betreffenden Tiere entstehen; und zwar glaubten sie, daß aus dem Zerfall von Zellen die reaktionsauslösenden Stoffe entständen. Diesen entstandenen Stoff bezeichneten sie als „Leukotoxin", jedoch fand ihre Theorie wenig Anklang. Diese, nach ihrer Ansicht also indirekte Wirkung der Strahlen auf das Blut, spornten jedoch andere Forscher zu weiteren Untersuchungen an. Rückel und Spitta glaubten die Verminderung der Leukocyten im Blut durch eine veränderte Verteilung innerhalb der Blutbahn erklären zu können, was sie durch Injektion von Pepton und Histon (Eiweißabbauprodukte) beim Hund zu beweisen suchten. Doch hat auch diese Theorie keinen Anklang gefunden. Die Linsersche Theorie, wonach nach Röntgenstrahlen durch Leukocytenzerfall ein Leukotoxin entstände mit der Fähigkeit, auch bei anderen Tieren nach Injektion durch Auflösung der im Blut kreisenden Leukocyten eine Leukopenie zu erzeugen, wird auf Grund von Nachprüfungen durch Klieneberger und Zöpperitz abgelehnt. Curschmann und Gaupp jedoch fanden, daß das Röntgenserum bei anderen Tieren außer dem bald nach der Injektion auftretenden Leukocytenabfall, der auch durch unbehandeltes normales Serum erzeugt werden kann, einen erneuten Leukocytenabfall zu bilden in der Lage ist, der nach intravenöser Injection nach 4—5 Stunden, nach subcutaner nach 6—7 Stunden entsteht, aber nur von kurzer Dauer ist. Sie fanden jedoch bei unbehandeltem Serum an Stelle der „Röntgenleukopenie" eine reaktive Leukocytose. Diese Forscher sind sich darüber einig, daß die erste auftretende „Serumleukopenie" eine negative chemotaktische sei. Nach Curschmann und Gaupp soll jedoch die zweite eine Röntgenleukolyse sein. Klieneberger und Zöpperitz fanden bei zahlreichen Versuchen ebenfalls den primären Leukocytenabfall nach Injektion von Röntenserum. Auch fanden sie teilweise den Curschmann-Gauppschen „Röntgenleukocytensturz"; jedoch zeigte er sich auch nach Injektion von inaktiviertem oder unbestrahltem Serum von Fall zu Fall. Sie konnten sich also nicht davon überzeugen, daß etwa eintretende „Röntgenleukopenie" als Wirkung eines durch Bestrahl-

lung entstandenen Toxins aufzufassen sei und bezeichneten das etwa tatsächlich eintretende Abfallen als ein unzuverlässiges Resultat. In den folgenden Versuchen wurde das Röntgenserum von einem Teil der aus voriger Versuchsreihe bestrahlten Kaninchen durch Herzpunktion gewonnen. Die Zeit der Blutgewinnung ist aus vorigen Rubriken ersichtlich.

Versuch Nr. 6.

Weißes Kaninchen.

am 23. 3. 32		
10½ h	10 800	Leukocyten
11 h		Injektion von 3 ccm Röntgenserum aus Versuch Nr. 2
12 h	8 200	Leukocyten
13 h	8 000	„
14 h	14 000	„
15 h	12 200	„
17 h	10 800	„
18 h	12 400	„

Bei diesem Versuch trat also auch der als „negativ-chemotaktisch" bezeichnete Leukocytenabfall ein, jedoch ist außer einer kleinen Schwankung im Sinne Curschmann und Gaupp von der reaktiven Leukocytose zum Anfangswert in der fraglichen Zeit keine Rede.

Versuch Nr. 7.

Weißes Kaninchen.

am 15. 2. 32		
11 h	12 400	Leukocyten
11½ h		Injektion von 5 ccm Röntgenserum aus Versuch Nr. 1.
12½ h	11 200	Leukocyten
14½ h	10 000	„
15½ h	10 000	„
16½ h	10 000	„
17½ h	7 200	„
18½ h	9 600	„
19½ h	13 000	„

Versuch Nr. 8.

Weißes Kaninchen mit grauen Ohren.

am 12. 4. 32		
10½ h	5 000	Leukocyten
11½ h		Injektion von 5 ccm Röntgenserum aus Versuch Nr. 4.
12½ h	5 600	Leukocyten
12¾ h	3 600	„
14½ h	6 000	„
17½ h	6 600	„
19 h	3 800	„
19½ h	4 000	„
am 13. 4. 32		
17 h	5 000	„

In beiden Versuchsreihen tritt in der von Curschmann und Gaupp angegebenen Zeit zwischen 6 und 7 Stunden die von ihnen als „Röntgenleukopenie" bezeichnete Senkung der Leukocytenwerte ein. Auch ist der primäre Leukocytenabfall eingetreten.

Versuch Nr. 9.

Grau-braunes Kaninchen.

am 13. 4. 32		
10 h	7 000	Leukocyten
10 h		Injektion von 4 ccm Röntgenserum aus Versuch Nr. 4.
10.45 h	7 400	Leukocyten
11.10 h	6 200	„
12 h	7 800	„
16.15 h	8 800	„
16.30 h	9 200	„

Hier ist also die „Röntgenleukopenie" nicht eingetreten. Der primäre Leukocytenabfall besteht nur in einer kleinen Schwankung nach unten.

Versuch Nr. 10.

Schwarzes Kaninchen.

am 29. 3. 32		
11½ h	12 800	Leukocyten
11½ h		Injektion von 4 ccm Röntgenserum von Meerschweinchenser., das als Blut im Glas mit 2 H.E.D. im Abstand von 15 cm bestrahlt worden war.
12 h	16 800	Leukocyten
12½ h	8 200	„
13 h	10 400	„
13½ h	16 600	„
16½ h	13 000	„
17½ h	13 800	„
18 h	7 200	„
18½ h	10 800	„
19½ h	12 000	„
am 30. 3. 32		
10 h	12 400	„

Auch bei dieser Zahlenreihe tritt sowohl der initiale, als auch der C u r s c h m a n - G a u p p sche Röntgenleukocytensturz ein. Um das Verhalten der Leukocyten bei unvorbehandeltem Serum zu beobachten, soll in folgendem Versuch die Zahlenskala aufgestellt werden von einem Kaninchen, dem 4 ccm unbestrahltes Kaninchenserum subcutan injiziert worden war.

Versuch Nr. 11.

Weißes Kaninchen.

am 5. 4. 32		
11 h	12 000	Leukocyten
11 h		Injektion von unbehandeltem Serum, 4 ccm
12 h	7 200	Leukocyten
13 h	12 400	„
16¾ h	12 000	„
17½ h	10 200	„
18 h	11 000	„
18½ h	10 400	„

Auch bei dieser Zahlenreihe besteht zwischen 6 und 7 Stunden ein Abfall der Leukocyten, den man für den von Curschmann und Gaupp angegebenen halten könnte. Um festzustellen, ob eventuell in den korpuskulären Blutbestandteilen Stoffe nach Röntgenbeeinflussung gebildet werden, die im Sinne eines „Leukotoxins" wirken, wurden die roten Blutkörperchen von Versuch Nr. 2 durch Waschen mit 0,9 % NaCl-Lösung von etwa noch vorhandenem Serum befreit und mit 0,9 % NaCl-Lösung einem Kaninchen subcutan injiziert.

Versuch Nr. 12.

Weißes Kanichen mit schwarzem Ohr.

am 24. 3. 32

11 h	9 200	Leukocyten
11 h		Injektion von 6 ccm Röntgenblutkörperchen in 0,9 % NaCl.
11.20 h	12 800	Leukocyten
11.50 h	10 000	„
12 h	7 400	„
15 h	10 200	„
16.30 h	8 000	„
17.30 h	7 800	„
18.30 h	10 800	„

Auch dieser Versuch zeigt den primären und sekundären Leukocytenabfall. Es müßte also, wenn tatsächlich ein „Leukotoxin" gebildet wurde, dieses auch in den corpusculären Blutbestandteilen vorhanden sein.

Discussion der Ergebnisse.

Von den vorausgegangenen Versuchen mit Röntgenserum zeigt es sich nun, daß von fünf Versuchen ein Leukocytenabfall nach Curschmann und Gaupp nur in drei Fällen einwandfrei eingetreten ist. Ein Kontrollversuch mit unbestrahltem Serum zeigt ebenfalls den Gauppschen Leukocytenabfall. Daraus ist zu folgern, daß die zwei Hypoleukocytosen nichts mit der Bestrahlung des Serums zu tun haben können. Ferner zeigt es sich,

daß die Schwankungen nicht konstant eintreten. Klieneberger und Zöpperitz deuten sie als „negative und positive Chemotaxe", die die genuinen Schwankungen entweder im Sinne eines Leukocytenanstiegs oder Abfalls beeinflussen. Daß die Röntgenblutkörperchen die gleiche Reaktion gezeigt haben, bestärkt noch die Annahme der Richtigkeit des Klieneberger und Zoepperitzschen Deutungsversuches, daß lediglich die Intensität der vitalen Leukocytenschwankungen vergrößert wird. Was aber die wirkliche auslösende Ursache für diese ganzen Erscheinungen ist, wird auch durch diesen Erklärungsversuch natürlich keineswegs klarer.

Die Regulation des Blutzuckers unter Röntgenstrahlen.

Der nach jeder Bestrahlung auftretende Röntgenkater beweist, daß ohne Rücksicht auf den Ort der Bestrahlung Allgemeinerscheinungen im Körper auftreten, die in Aenderungen des Stoffwechsels zu suchen sind. In der Literatur liegen über die Beeinflussung des Zuckerspiegels durch Strahlenwirkung zahlreiche Arbeiten vor, die oft in ihren Ergebnissen voneinander abweichen. So stellten z. B. Katznelson und Lorand nach 28 bis 36 Stunden eine Hyperglykämie nach Röntgenbestrahlung fest, während Risse, dessen Versuche während der Bestrahlung stattfanden, einen Abfall der Zuckerwerte bis zum 10. Teil der Norm fand. Bei ihm sank mit steigender Dosis der Blutzuckerspiegel. Nürnberger hingegen konnte einen Anstieg feststellen, der nach 24 Stunden seinen Höhepunkt hatte. Diese Widersprüche lassen sich jedoch aus den Zeitunterschieden bei den Blutuntersuchungen auf einen gemeinsamen Nenner bringen. Strauß und Rother fanden unmittelbar nach Bestrahlung vom Menschen mit ½ H.E.D, eine geringe Senkung bzw. noch unveränderten Anfangswert; nach 45 Minuten hatte der Wert seinen tiefsten Stand, um nach 24 Stunden gelegentlich den Ausgangswert zu übertreffen. Dieser Befund würde sich also mit Risse einerseits und Lorand und Katznelson andererseits decken. Von Alpern, Frenkel und Tissot wurde nach Höhensonnen- und Sonnenlichtbestrahlung ebenfalls eine Erhöhung des Zuckerspiegels gefunden. Held fand nach Röntgenbestrahlung von Kaninchen schon in den ersten Stunden einen Anstieg des Blutzuckers. Bei einem Kaninchen, das schon erhöhten Blutzucker hatte, sank dieser unter Bestrahlung ab. Lüdin machte am Hungertier Versuche. Bei diesem bewirkten Röntgenstrahlen keinen Blutzuckeranstieg, sondern zeigten eine Senkung, welche

sich nach 5 bis 6 Stunden dem Ausgangswert näherte. Gab er jedoch dem Hungertier 0,01 Atropin subkutan zwecks Ausschaltung des Parasymphaticus, so erhielt er in zwei Fällen, wie beim Nüchterntier, starken Anstieg. Er erklärt dieses auf folgende Weise: „Wir wissen, daß Nebenniere und Sympathicus blutzuckervermehrend, Pankreas und Parasympathicus blutzuckerherabsetzend wirken. Sympathicus- und Parasympathicus-Einfluß, die gleichzeitig vorhanden sind, machen sich in der Leber, in welcher durch Röntgenstrahlen eine Störung der physiologischen Zellstruktur hervorgerufen wurde, in der Weise geltend, daß beim nüchternen Tier (Leber mit normalem Glykogengehalt) die Sympathicuswirkung — beim Hungertier (glykogenarme Leber) dagegen der Parasympathicus überwiegen wird. Ist diese durch Atropin gehemmt, so tritt auch beim Hungertier die Sympathicusreizwirkung in den Vordergrund.“ Auch vorher bestehende Krankheiten ändern den Einfluß von Röntgenstrahlen. So fanden z. B. Strauß und Rother, daß es sich immer um kranke Tiere handelt, wenn nach der sonst hyperglykämisierenden Bestrahlung von Kaninchen keine Erhöhung des Blutzuckers eintrat.

Es gilt nun zunächst die Allgemeinwirkung der Röntgenbestrahlung zu untersuchen. Die Bestrahlung erfolgte teils 7 Stunden, teils 15 Stunden nach gleichartiger Fütterung. Die Versuchstiere waren die gleichen, wie im ersten Teil der Arbeit, da Blutzucker und Leukocyten fast immer zur gleichen Zeit bestimmt worden waren. Bestrahlt wurden die Tiere, wie schon vorher beschrieben, in einem Kistchen, ohne eingeschränkt zu sein, zwecks Vermeidung der bekannten Fesselungshyperglykämien. Die Tiere verhielten sich ruhig, der ganze Rücken fiel in den Strahlenkegel. Die Bestimmung des Blutzuckers geschah nach der kolorimetrischen Methode von Crecelius-Seifert, teils nach Hagedorn-Jensen.

Weißes Kaninchen von Versuch Nr. 3.

am 12. 4. 32

Blutzucker nüchtern 9½ h: 125 mgr. %.

Bestrahlung 9½ h: 1 H.E.D.

10.30 h	11.30 h	12 h	13.10 h	13.30 h	17 h	17.30 h
130	163	100	125	125	125	125

(Kolorimetrische Methode.)

Weißes Kaninchen vom Versuch Nr. 5.

am 20. 4. 32

Blutzucker nüchtern: 108 mgr. %.

Bestrahlung 10 h: 1 H.E.D.

11.30 h	12.20 h	13.20 h	17 h
152	124	106	83

(Hagedorn-Jensen.)

Diese beiden Versuche zeigen also einen Anstieg kurz nach der Bestrahlung, dem ein Fallen unter den Normalwert in spätestens 3 Std. folgt. Beide Versuche erstrecken sich über einen Tag.

Weißes Kaninchen von Versuch Nr. 2.

am 22. 3. 32:

Blutzucker nüchtern: 110 mgr. %.

Bestrahlt mit 1 H.E.D. 17 h.

18.30 h	19 h	10 h	
250	140	110	(Kol. Meth.)

Bei diesem Versuch, der sich von den anderen in der zeitlich geänderten Entnahme des Blutes unterscheidet, findet sich auch der initiale Anstieg. Am nächsten Tage findet sich wieder der Nüchternwert.

Weißes Kaninchen aus Versuch Nr. 4.

am 12. 4. 32:

Blutzucker nüchtern: 450 mgr. %.

Bestrahlt mit 1 H.E.D. 9 h.

10.15 h	11.50 h	13 h	
175	175	200	(Kol. Meth.)

Dieses Kaninchen hat also einen abnorm hohen Anfangswert. Unter der Bestrahlung sinkt der Blutzuckerspiegel ab. Held fand bei seinen Untersuchungen ein ähnliches Ergebnis bei einem Kaninchen mit schon vorher erhöhtem Blutzucker. Nach Strauß und Rother soll es sich immer um kranke Tiere

handeln, wenn nach der sonst hyperglykämisierenden Bestrahlung von Kaninchen keine Erhöhung des Zuckerspiegels eintrat.

Kaninchen mit schwarzen Ohren aus Versuch Nr. 1.

am 14. 3. 32:

Blutzucker nüchtern: 80 mgr. % 16½ h.

Bestrahlt mit ½ H.E.D. 17 h.

18 h	10 h	10.30 h
200	225	225 (Kol. Meth.) (am 12. 4. 0,80)

Auch hier schon 1 Stunde nach der Bestrahlung ein Anstieg. Am nächsten Tage jedoch immer noch erhöhter Wert. Aus dieser Versuchsreihe geht also eindeutig hervor, daß bei gesunden Tieren mit normalem Blutzuckerwert nach Bestrahlung eine Steigerung des Spiegels erfolgt, deren Dauer individuell verschieden ist.

Erzeugt das Serum bestrahlter Kaninchen nach Injektion an anderen Kaninchen ebenfalls eine Hyperglykämie?

Ob es sich nun bei dieser Strahlenhyperglykämie um die Wirkung von Reaktionsprodukten handelt, die im Bereich der Strahlenabsorption entstehen, sollen die folgenden Versuche zeigen. In der schon im ersten Teil der Arbeit beschriebenen Art wurde das Serum bestrahlter Kaninchen anderen Kaninchen reinjiziert.

Weißes Kaninchen von Versuch Nr. 6 vom 23. 3.

Blutzucker nüchtern: 110 mgr. %, 10.30 h.

11 h Injektion von 3 ccm Röntgenserum aus Versuch Nr. 2.

12 h	13 h	14 h	15 h	17 h	18 h
130	110	110	110	110 (Kolorimetrische Methode.)	

Zwischen der Bestrahlung und der Blutentnahme durch Herzpunktion zwecks Gewinnung des „Röntgenserums" liegt in diesem Falle eine Zeitspanne von 17 Stunden. Zur Zeit der Herzpunktion hatte der Zuckerspiegel wieder den Anfangswert von 100 mgr. % erreicht.

Weißes Kaninchen mit grauen Ohren von Versuch Nr. 8 vom 12. 4.:

Blutzucker nüchtern: 80 mgr. %, 10,30 h.

11.45 h Injektion von 5 ccm Röntgenserum aus Versuch Nr. 4.

12.15 h	12.45 h	14.30 h
85	103	85

(Hagedorn-Jensen.)

In diesem Falle geschah die Blutentnahme zwecks Serumgewinnung zu einer Zeit, wo der anfänglich abnorm hohe Blutzuckerwert schon von 450 auf 175 gesunken war, und zwar schon 1 Std. nach der Bestrahlung.

Bei beiden Versuchen zeigt sich kurz nach Reinjektion ein Anstieg des Blutzuckers, dem alsbald die Senkung auf den Anfangswert folgt. Nun besteht in den injizierten Seren schon ein wesentlicher zeitlicher Unterschied. Bei ersterem war das blutspendende Kaninchen am Tage vorher bestrahlt worden, und die Blutentnahme geschah zu einem Zeitpunkt, an dem der Zuckerspiegel wieder den Anfangswert erreicht hatte, also möglicherweise schon gar keine regulierenden Stoffe außerhalb des physiologischen Gleichgewichtes vorhanden waren. Bei letzterem geschah die Blutentnahme durch Herzpunktion etwa eine Stunde nach der Bestrahlung in einer Zeit, wo der Körper schon regulierende Stoffe in die Blutbahn geschickt haben könnte. Auch war hier bei dem Blutspendekaninchen als Anfangswert ein abnorm hoher Blutzuckerspiegel von 450 mgr. % (!) vorhanden. Zur Zeit der Herzpunktion jedoch schon ein wesentlich niedrigerer 175 mgr. %! Es könnten also hier in dem injizierten Blutserum wesentlich eher regulierende Substanzen außerhalb des physiologischen Gleichgewichts vorhanden sein. Es ist also doppelt verwunderlich, daß sich in beiden Fällen die gleichen Reaktionen im Sinne der Steigerung des Blutzuckers gezeigt haben.

Weißes Kaninchen aus Versuch Nr. 7

vom 15. 3.:

Blutzucker nüchtern: 110 mgr. %, 11 h.

11.30 h Injektion von 5 ccm Röntgenserum aus Versuch Nr. 1.

12.30 h	14.30 h	15.30 h	16.30 h	17.30 h	18.30 h	19.30 h
75	120	80	100	100	110	110

In diesem Fall geschah die Blutentnahme zwecks Gewinnung des Röntgenserums wiederum 17 Stunden nach der Bestrahlung; jedoch hatte zu dieser Zeit der Blutzuckerspiegel immer noch den hohen Wert von 225 mgr. %.

Bei diesem Versuch steht also eigentlich der Abfall kurz nach der Reinjektion im Vordergrund.

Graubraunes Kaninchen aus Versuch Nr. 9

vom 13. 4.:

Blutzucker nüchtern: 84 mgr. %, 10 h.

10 h Injektion von 4 ccm Röntgenserum aus Versuch Nr. 4.

10.45 h	11.10 h	16.15 h
66	62	80

(Hagedorn-Jensen.)

Hier stammt das Serum von dem Kaninchen mit dem phatologisch hohen Blutzuckerwert von 450. Das Serum wurde vor der Injektion in diesem Fall 24 Stunden auf Eis aufbewahrt.

Hier ist also einwandfrei von einer Senkung des Zuckerspiegels die Rede. Auch bei diesen beiden injizierten Seren besteht sowohl ein temporärer Unterschied und einer darin, daß ersteres Spendekaninchen nur mit ½ H.E.D. bestrahlt worden war. Es war am Tage vorher bestrahlt worden und die Blutentnahme geschah durch Herzpunktion zu einem Zeitpunkt, an dem der Blutzucker noch einen erhöhten Wert von 225 mgr. % gezeigt hatte.

Bei letzterem handelt es sich um Serum von dem Kaninchen mit dem abnorm hohen anfänglichen Blutzuckerspiegel von 450 mgr. %, das in diesem Fall nicht direkt injiziert wurde, sondern erst 24 Stunden auf Eis aufgehoben worden war. Man sollte nun annehmen, daß bei diesem Versuch das gleiche Resultat wie bei dem entsprechenden, mit dem gleichen Serum behandelten Kaninchen eintreten sollte. Desto verwunderlicher sind also die geradezu entgegengesetzten Resultate.

Um nun ein klareres Bild über die Veränderungen des Blutzuckerspiegels nach Injektion bestrahlten Serums zu erhalten, wurden weitere Versuche angestellt. Es wurde wiederum ein Kaninchen im Abstand von 40 cm mit 1 H.E.D. bestrahlt und nach einer Stunde punktiert. Von dem Punktat bekamen 3 nicht ganz ausgewachsene nüchterne Kaninchen aus einem Wurf je 4 ccm Serum unter die Haut injiziert. Die Injektionen und Blut-

entnahmen fanden fast gleichzeitig statt. Die Bestimmungen des Zuckerspiegels wurden nach Hagedorn-Jensen ausgeführt.

Weißes Kaninchen mit grauem Ohr

24. 4. 32:

Blutzucker nüchtern; 75 mgr. %, 10½ h.

10.50 h Injektion von 4 ccm Röntgenserum.

11.10 h	11.55 h	13 h	16.30 h
59	70	42	76

Weißes Kaninchen mit grauer Nase.

Blutzucker nüchtern: 76 mgr. %, 10.35 h.

10.50 h Injektion von 4 ccm Röntgenserum.

11.15 h	12 h	13 h	16.30 h
75	60	44	70

Weißes Kaninchen mit grauen Ohren.

Blutzucker nüchtern: 91 mgr. %, 10.40 h.

10.50 h Injektion von 4 ccm Röntgenserum.

11.20 h	12.05 h	13.05 h	16.35 h
77	70	59	82

Es ist also bei allen drei Kurven eine deutliche Uebereinstimmung vorhanden, so daß man hier von einer Senkung des Zuckerspiegels sprechen muß. Der erste Versuch ähnelt mit seiner Schwankung nach unten, dem wiederum der Anstieg folgt, einem Versuch aus voriger Untersuchungsreihe. Man könnte bei diesen Versuchen folgende Erklärung finden: bei bestrahlten Kaninchen tritt durch den Reiz der Bestrahlung eine Erhöhung des Blutzuckers auf; um diese Erhöhung wieder zu regulieren, schickt der Körper Insulin in die Blutbahn. Wird nun zu diesem Zeitpunkt, also im Zustand der Insulinvermehrung, punktiert, und das entsprechende Serum einem anderen Tiere injiziert, so bekommt das Tier mit dem Serum auch Insulin. Als Folge wäre also eine Senkung des Normalwertes zu erwarten. Dieser Erklärungsversuch ist aber durch die Gegenüberstellung der Blutzuckerkurven aus vorigen Versuchen nicht beweiskräftig.

Ein weiterer Versuch mit Reinjektion von Röntgenblutkörperchen aus Versuch Nr. 12 zeigte keine wesentliche Beeinträchtigung der Werte. Auch ist bei einem Kontrollversuch Nr. 11 keine wesentliche Veränderung des Blutzuckerspiegels eingetreten.

Um nun jegliche Substanzen, die der Körper nach Bestrahlung in die Blutbahn schicken könnte, auszuschalten, wurde bei folgendem Versuch, zum Unterschied von den anderen Seren, das Blut des Spendetieres in einem Erlemayer-Kölbchen bestrahlt, und das Serum danach injiziert.

Schwarzes Kaninchen aus Versuch 10.

Blutzucker nüchtern 120 mgr. %.

11.30 h Injektion von 4 ccm Röntgenserum.

12 h	12.30 h	13 h	13.30 h	16.30 h	17.30 h
125	150	140	130	130	130

18 h	18,30 h	19.30 h
130	130	130

Dieser Versuch zeigt also wieder eine Blutzuckersteigerung nach der Injektion. Etwaige vorhandene blutzuckerregulierenden Substanzen müssen also zwangsläufig sich aus dem bestrahlten Blut selbst gebildet haben.

Diese Versuche lassen also wahrscheinlich den Schluß zu, daß bei Bestrahlung tatsächlich irgend ein Agens entsteht, das von dem Kreislauf resorbiert, blutzuckerregulierende Wirkung hat. Die Literatur bejaht auch diese Behauptung; so fand z. B. P o o s, der nur die blutreichen Kämme von Hähnen bestrahlte, nach sorgfältiger Abdeckung mit Blei von den übrigen Körperteilen, daß die gleichen Allgemeinerscheinungen auftraten, wie nach sonstigen Bestrahlungen. Nun ist hierbei aber zu berücksichtigen, daß durch die Bestrahlung des Kammes — also eines Teiles des aktiven Blutkreislaufes — tatsächlich die Gesamtmenge des Blutes eine Zeit unter dem Strahleneinfluß gestanden hat. H e l d fand in Versuchen unter den bekannten Kautelen an Hunden, denen er 50 ccm Blut durch Punktion der Vena jugularis entnommen, das er zur Gerinnungsverhütung mit isotonischer Natrium-Zitratlösung versetzt und mit ungefilterten Röntgenstrahlen 20 Minuten lang in einem Erlmayer-Kolben bestrahlt hatte, nach Reinjektion eine Steigerung des Blutzuckerspiegels um 11/16/20 %. In einem Versuch mit unbestrahltem Blut fand er eine minimale Senkung.

Diskussion der Versuchsergebnisse.

Wenn man diese ganzen Versuche soweit sie die Regulation des Blutzuckers unter Röntgenstrahlen betreffen, zusammenfaßt, so kann man eindeutig nur feststellen, daß, mit Ausnahme des Versuchs mit dem Kaninchen mit dem pathologisch erhöhtem

Blutzucker von 450 mgr. %, kurz nach der Bestrahlung eine Hyperglykämie auftritt. Diese Tatsache wird auch wie schon anfänglich angeführt, von dem größten Teil der Literatur bejaht. Abweichungen von diesen Ansichten in der Literatur beruhen größtenteils in zeitlichen Unterschieden bei der Blutentnahme.

Ob es sich um Reaktionsprodukte handelt, die im Bereich der Strahlenabsorption entstehen und die bei anderen Individuen reinjiziert, Blutzucker beeinflussende Reaktionen ausüben, konnte nicht eindeutig erwiesen werden. Um hier ein abschließendes Urteil zu fällen, wären zahlreiche Versuche an allen möglichen Individuen nötig. Auch ist es fraglich, ob überhaupt das Kaninchen zu solchen Versuchen das geeignete Objekt ist.

Zusammenfassung.

Bei vorliegenden Versuchen konnte also eindeutig festgestellt werden, daß kurz nach Ganzbestrahlungen beim Kaninchen eine nur wenige Stunden anhaltende Senkung der Leukocytenwerte eintritt. Diese Senkung beruht auf einer Störung des nervösen Gleichgewichtes (E. F. Müller, Risse), und zwar in einem vorübergehenden Ueberwiegen von Vagustonus über Sympathicustonus. Erst nach diesem Leukocytensturz, dem bald wieder normale Werte folgen, tritt die immer wieder in der Literatur beschriebene Leukopenie von längerer Dauer ein.

Die Annahme, daß sich diese Leukocytenstürze durch Injektion des Serums geröntgter Kaninchen auch auf andere Kaninchen übertragen lassen, muß abgelehnt werden.

Aus den Versuchsreihen, die den Blutzucker betreffen, geht hervor, daß bei jedem gesunden Kaninchen nach Ganzbestrahlung eine Steigerung des Blutzuckerspiegels eintritt, deren Dauer individuell verschieden ist. Ob sich im Bereich der Strahlenabsorption Stoffe bilden, die nach Injektion an anderen Kaninchen blutzuckerregulierende Wirkung zeigen, konnte wegen Mangels an Zahl geeigneter Versuchstiere nicht eindeutig erwiesen werden.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, dem Direktor der Hautklinik an der Med. Akademie zu Düsseldorf, Herrn Prof. Dr. Th. Schreus, für die liebenswürdige Ueberlassung des Materials und die freundliche Unterstützung meinen besten Dank zu sagen.

Literatur-Verzeichnis.

Leukocytenregulation.

Aubertin, C. et E. Beaujard: Action der rayons x sur le sang et la moelle osseuse. Arch. de Méd. exp. et d'anat. pathol. Bd. 20, S. 273, 1908.

Aubertin, C. et E. Beaujard: Action des rayons x sur le sang et les organes hématopoetiques. Cpte. rend. des séances de la société d. biol., Bd. 58, S. 217, 1905.

Benjamin, E., H. v. Reuß, E. Sluka u. G. J. Schwarz: Beiträge zur Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. Wien. klin. Wschr. 1906, Nr. 19, S. 788.

Bourchard, C. P., Curie et Baltharzard: Action physiologique de l'émanation du radium. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences. Bd. 138, S. 1384.

Bürger, M.: Untersuchungen über Hämoglykolyse I. Zeitschr. d. ges. experiment. Med., Bd. 31, S. 1, 1923.

Curschmann und Gaupp: Münch. med. Wschr. 1905, S. 2409.

Heim, K.: Blutveränderung bei Großfelderbestrahlung. Arch. f. Gynäkol., Bd. 116, S. 291, 1922.

Heineke, H.: Experiment. Unters. über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Knochenmark. Dtsch. Ztschr. f. Chirurgie, Bd. 78, S. 196, 1905.

Helber, E. und P. Linser: Experiment. Unters. über die Einwirkung von Radium- und ultravioletten Licht. Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 83, S. 479, 1905.

Helber, E. und P. Linser: Experiment. Unters. über Einwirkung von Röntgenstrahlen auf das Blut. Münch. med. Wo. 1905, Nr. 15, S. 689.

Keller, E.: Die Wirkung intensiver Röntgenbetrahlung auf den Darm und ihre Folgeerscheinungen. Zeitschr. f. exper. Pathol. und Therapie. Bd. 20, S. 284, 1921.

Klieneberger u. Zöpperitz: Leukotoxine. Münch. med. Wo. 1906, S. 911.

Krause, P. und K. Ziegler: Experim. Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf tierische Gewebe. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr., Bd. 10, S. 126, 1906.

Milchner und Wolff: Bemerk. zur Frage der Leukotoxinbildung durch Röntgenstrahlen. Berlin. Klin. Wo. 1906, 747.

Regaud, Cl. und A. Lacassagne: Effets histo-physilologiques des rayons Röntgen et de Becquérel-Curie sur les tissus adultes normaux des animaux supérieurs. Paris, Presses univ. d. France, 1927.

Risse: Ueber einige Blutveränderungen während Röntgen- und Radium-Wirkung. Arch. f. Gynäkol., Bd. 120, S. 181, 1923.

Rückel u. Spitta: Einige Beobachtungen über Blutgerinnung und Leukocyten. Arch. f. d. ges. Path. und Pharmak., Bd. 49, S. 285, 1903.

Wagner, A.: Verhalten der weißen Blutkörperchen nach Behandlung mit Rö.- und Rad.-Strahlen. Strahlentherapie, Bd. 11, S. 140, 1920.

Blutzuckerregulation:

Alpern: Bioch. Zeitschr. Bd. 175.

Bucky, G. und E. F. Müller: Münch. med. Wo. Nr. 22, S. 883, 1925.

Frenkel-Tissot: Dt. Arch. f. klin. Med., Bd. 133, S. 286, 1920.

Gabriel, G.: Strahlentherapie 1927, S. 189, Bd. 26.

Held: Strahlentherpie Nr. 38, 1930, S. 27.

Katznelson-Lorand: Münch. Med. Wo. 1921, S. 132.

Ludin: Strahlentherapie, S. 772, 1925, Bd. 19.

Müller, E. F.: Münch. Med. Wo. 1921, Nr. 29, S. 912; 1922, Nr. 43, S. 1506; 1922, Nr. 51, S. 1753.

Nürnberger: Strahlentherapie, Nr. 12, 1921, S. 732.

Poos: Strahlentherapie, Bd. 15, 1923, S. 464.

Risse: Arch. f. Gyn. Bd. 120, S. 181.

Strauß u. Rother: Strahlentherapie, Bd. 18, S. 37, 1924.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 28. Juli 1903 als Sohn des Generaloberarztes a. D. Medizinalrat Dr. E. Stuckert in Bensberg b. Köln.

Nach 4jähriger Volksschulzeit besuchte ich das Kaiser-Wilhelm-Gymnasium zu Trier, wo ich 1925 die Reifeprüfung bestand.

Von meinen vorklinischen Semestern studierte ich 3 Semester in München, 2 Semester in Tübingen, wo ich auch die ärztliche Vorprüfung bestand.

Von meinen klinischen Semestern studierte ich 2 Semester in München, 1 Semester in Rostock und 2 in Düsseldorf, wo ich am 5. Februar 1931 das Staatsexamen bestand.

Mein praktisches Jahr verbrachte ich in Berlin am St. Hedwigskrankenhaus und in der akademischen Frauenklinik zu Düsseldorf. Zurzeit bin ich Volontärarzt am Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie zu Düsseldorf.